

10/519722

PCT/JP 03/08192

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.07.03

28 DEC. 2004

REC'D 12 SEP 2003

WIDG

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 6月28日

出願番号
Application Number: 特願2002-189269
[ST. 10/C]: [JP 2002-189269]

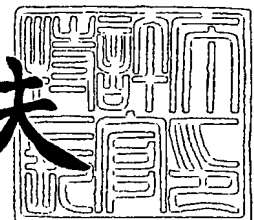
出願人
Applicant(s): 日本新薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3070004

【書類名】 特許願

【整理番号】 S-561N-CMZ

【提出日】 平成14年 6月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D453/02

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本
 新薬株式会社内

 【氏名】 浅木 哲夫

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本
 新薬株式会社内

 【氏名】 浜本 泰介

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本
 新薬株式会社内

 【氏名】 杉山 幸輝

【特許出願人】

 【識別番号】 000004156

 【氏名又は名称】 日本新薬株式会社

 【代表者】 初山 一登

 【電話番号】 075-321-9086

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005234

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

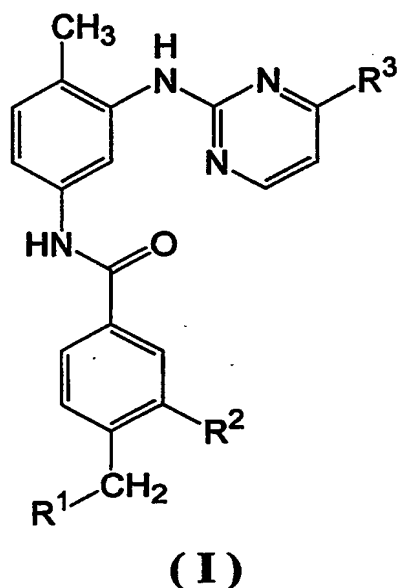
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (I) で表される化合物であって、次の (A) 又は (B) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその塩。

【化 1】



(A)

R¹は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアミノで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノを表す。

R²は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、アリール、アリールアルキル、又は芳香族複素環基を表す。かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒド

ロキシアルキル、又はアミノで置換されていてもよい。

R³は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、又は2-ピラジニルを表す（かかる3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、及び2-ピラジニルは、1~3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）

。

但し、R¹が4-メチルピペラジン-1-イルであり、R²がアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はシアノであり、R³が2-ピラジニル又は炭素数が1~7個のアルキルで置換されていてもよい3-ピリジルである化合物を除く。

(B)

R¹は、4-メチルピペラジン-1-イルを表す。

R²は、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ、又はトリフルオロメチルを表す

。

R³は、2-ピラジニル又は3-ピリジルを表す。

【請求項2】 (A)の場合であり、

R¹が、4-メチルピペラジン-1-イルであり、

R²が、ハロゲン、又はハロアルキルであり、

R³が、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、又は2-ピラジニルである、請求項1記載のアミド誘導体又はその塩。

【請求項3】 (B)の場合であり、

R¹が、4-メチルピペラジン-1-イルであり、

R²が、フルオロ、クロロ、ヨード、ブロモ、又はトリフルオロメチルであり

、

R³が、3-ピリジルである、請求項1記載のアミド誘導体又はその塩。

【請求項 4】 アミド誘導体 (I) が、次の (1) ~ (13) の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項 1 ~ 3 記載のアミド誘導体またはその塩。

(1) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(2) 3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(3) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(4) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(5) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(6) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(7) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(8) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド、

(9) 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4

ーメチルフェニル} ベンズアミド、

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]}-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(11) 3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]}-4-メチルフェニル} ベンズアミド

(12) 3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]}フェニル} ベンズアミド

(13) 3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]}フェニル} ベンズアミド。

【請求項5】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項6】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤。

【請求項7】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする慢性骨髄性白血病治療剤。

【請求項8】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする急性リンパ性白血病治療剤。

【請求項9】 請求項1～4記載のアミド誘導体又はその塩を有効成分とする急性骨髄性白血病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アミド誘導体又はその塩、及び、アミド誘導体及びその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

BCR-ABLチロシンキナーゼ (Shtivelman E, et al.:Nature, 1985, 315, 5

50-554) は細胞の異常増殖を引き起こすが、その活性を阻害する化合物は、B C R - A B L チロシンキナーゼの活性が原因となっている疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の予防又は治療に有用である (Daley G Q, et al.: Science, 1990, 247, 824-830)

【0002】

【従来の技術】

b c r は第 2 2 染色体、a b l は第 9 染色体に存在する遺伝子であり、この第 2 2 染色体と第 9 染色体の転座によりフィラデルフィア染色体が形成される。該染色体の遺伝子産物である B C R - A B L は、チロシンキナーゼ活性を有するタンパク質であり、恒常的に増殖シグナルを出し、細胞の異常増殖を引き起こすことが知られている (Daley G Q, et al.: Science, 1990, 247, 824-830)。

従って、B C R - A B L チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、該キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能であり、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤に有効である。同作用を有する薬物としてグリベック (登録商標、特開平 6-87834 号) が既に上市されているが、同じ作用機序を有する上市薬剤は他になく、より優れた医薬品の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有するアミド誘導体又はその塩を提供することにある。

【0004】

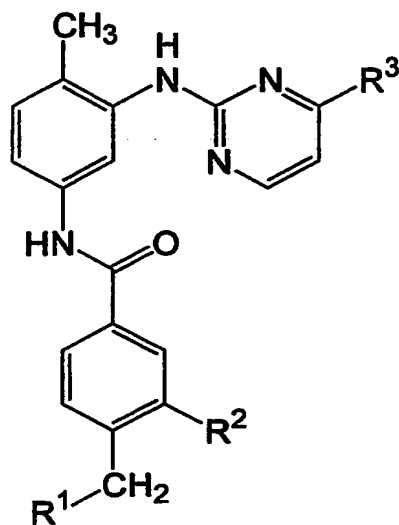
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、本発明にかかるアミド誘導体が上記目的を達成することを見出して本発明を完成した。

【0005】

本発明は、次の一般式 (I) で表される化合物であって、次の (A) 又は (B) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその塩である。

【化2】



(I)

(A)

R¹は、飽和環状アミノ基（かかる飽和環状アミノ基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアミノで置換されていてもよい。）、モノアルキルアミノ、又はジアルキルアミノを表す。

R²は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、シアノ、アリール、アリールアルキル、又は芳香族複素環基を表す。かかるアリールアルキルのアリール部分、アリール、及び芳香族複素環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、又はアミノで置換されていてもよい。

R³は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、又は2-ピラジニルを表す（かかる3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1,2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1,2-ジヒド

ロピリダジン-4-イル、5-ピリミジニル、及び2-ピラジニルは、1~3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）

。

但し、 R^1 が4-メチルピペラジン-1-イルであり、 R^2 がアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又はシアノであり、 R^3 が2-ピラジニル又は炭素数が1~7個のアルキルで置換されていてもよい3-ピリジニルである化合物を除く。

(B)

R^1 は、4-メチルピペラジン-1-イルを表す。

R^2 は、フルオロ、クロロ、ヨード、プロモ、又はトリフルオロメチルを表す

。

R^3 は、2-ピラジニル又は3-ピリジニルを表す。

【0006】

上記の一般式(I)で表される化合物の中で好ましい化合物は、次の(1)~(13)のアミド誘導体またはその塩である。

(1) 3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(2) 3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(3) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(4) 3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド、

(5) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチ

ル-N- {4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(6) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(7) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド、

(8) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(9) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド、

(11) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド

(12) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド

(13) 3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド。

【0007】

本発明にかかる化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有し、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患に対する

治療薬として有用である (Deninger W N, Goldman M, Melo V: BLOOD, 2000, 96, 33 43-3356)。

上記 (B) の化合物は、特開平 6-87834 号及び WO 02/22597 に記載されているように思われるが、該公報には具体的には開示されていない。また、上記 (A) の化合物は、文献等に全く記載されていない。

【0008】

以下に本発明を詳述する。

本発明において、「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数 1～10 個のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルが挙げられる。特に、直鎖状の炭素数 1～3 のものが好ましい。

【0009】

「ハロアルキル」、「アリールアルキル」、「アルコキシ」、「アルコキシアルキル」、「アルコキシカルボニル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「ヒドロキシアルキル」、「モノアルキルカルバモイル」、及び「ジアルキルカルバモイル」のアルキル部分としては、前記のアルキルが挙げられる。

【0010】

「アリール」としては、炭素数 6～10 のもの、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。

「アリールアルキル」のアリール部分としては、前記のアリールが挙げられる。

【0011】

「芳香族複素環基」としては、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1～4 個までのヘテロ原子を有する 5～6 員の芳香環基、又はそれらのベンゼン縮合環が挙げられる。芳香族複素環基の環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-インドリル、2-フラニル、3-フラニル、3

ーベンゾフラニル、2-チエニル、3-チエニル、3-ベンゾチエニル、2-オキサゾリル、4-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、5-チアゾリル、2-ベンゾチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピラゾイル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、3-ピリダジニル、5-ピリミジニル、又は2-ピラジルが挙げられる。

【0012】

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0013】

「ハロアルキル」のハロゲン部分としては、前記のハロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

【0014】

「アシル」としては、炭素数1~11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

【0015】

「飽和環状アミノ基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個有する飽和環基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個~3個含んでもよい、4~8員飽和環基が挙げられる。環状アミノの環構成原子が窒素原子、又は硫黄原子の場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルが挙げられる。

【0016】

【発明の実施の形態】

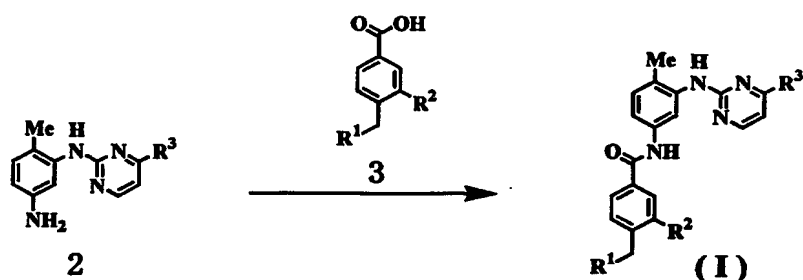
本発明にかかる化合物は、公知化合物又は容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造において、原

料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

【0017】

製法 1

【化 3】



〔式中、R¹、R²、R³は前記と同義である。〕

本反応は、化合物 3 と化合物 2 との縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。化合物 3 で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物 2 で表されるアミンを反応させることにより、化合物 (I) を製造することができる。化合物 3 の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。カルボン酸 3 を用いる場合は、縮合剤（例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド）が使用され、塩基（例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0.]ウンデセ-7-エンの有機塩基）の存在又は非存在下に、-20～100℃で反応を行う。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒド

ロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。この際、添加剤（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等）を加えることもできる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。化合物3及び縮合剤の使用量は、化合物2に対して1～3倍モル量が好ましい。化合物3の反応性誘導体として、例えば酸ハライドを用いる場合は、ピリジン、4-メチルピリジンなどのピリジン系溶媒又は前記と同じ塩基と溶媒を使用し、-20～100℃で反応を行う。また、添加物として、例えば4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。反応時間は、使用する酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。

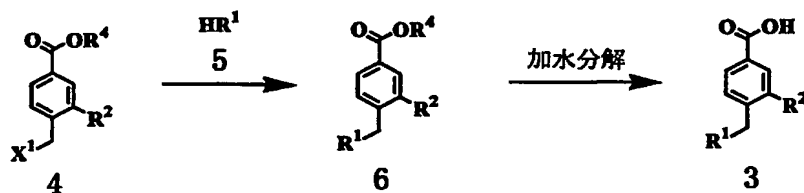
【0018】

原料化合物である化合物2は、例えば後述する化合物10を使用し、特開平6-87834号に記載の方法と同様の方法により製造することができる。

【0019】

原料化合物である化合物3は、次の方法に従って製造することができる。

【化4】



[式中、R¹、R²は前記と同義である。R⁴はアルキルを表す。X¹はCl、Br、I、OTs、OMe等の脱離基を表す。]

工程1

化合物 4 (例えば、文献記載の方法 (J. Med. Chem., 43, 1508 (2000)) に準じて製造できる。) とアミン 5 の縮合反応により、化合物 6 を製造することができる。式中、脱離基 X^1 は、ハロゲン、メシラート、トシラート等の脱離基を表わす。本反応は、アルキルハライドとアミン類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ~ 100°C で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常 30 分 ~ 24 時間が適当である。

【0020】

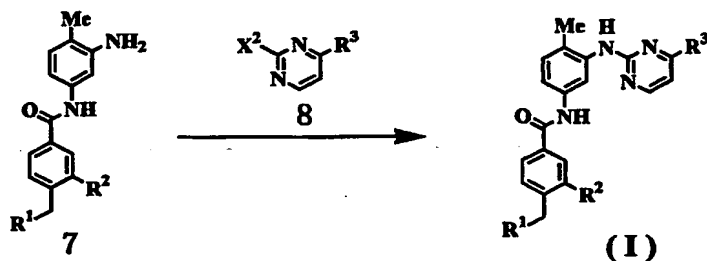
工程 2

化合物 6 を加水分解することにより化合物 3 を製造する。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、水又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われ、反応時間は通常 30 分 ~ 24 時間である。

【0021】

製法 2

【化5】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同義である。 X^2 はCl、Br、I、 SR^5 を表し、 R^5 はアルキルを表す。〕

化合物7と化合物8を反応させることによって、化合物(I)を製造することができる。反応は、適当な溶媒中、塩基の存在または非存在下、 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ で行われる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド或いはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

また化合物(I)は、化合物7と8から、J.P.Wolfeらのパラジウム触媒を用いた方法(J.Org.Chem., 61, 1133(1996). J.Org.Chem., 65, 1144(2000).)によっても製造できる。

【0022】

原料化合物である化合物7は、例えば、2,4-ジアミノトルエンと化合物3を製法1に準じて縮合することにより製造することができる。

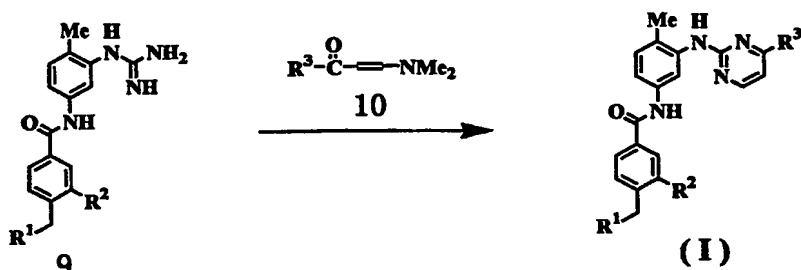
【0023】

原料化合物である化合物 8 は、2, 4-ジクロロピリミジンを用いて後述の製法 4 により製造することができる。

【0024】

製法 3

【化 6】



〔式中、R¹、R²、R³は前記と同義である。〕

化合物 9 又は該化合物の酸付加塩と、化合物 10 を反応させることにより、化合物 (I) を製造することができる。反応は適当な溶媒中、20～200℃で行う。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類を挙げることができる。化合物 10 の使用量は、化合物 9 に対して 1～2 倍モル量、好適には、1～1.2 倍モル量であり、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常 30 分～30 時間が適当である。化合物 9 の酸付加塩を用いる場合は、適当な塩基（例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）を添加し、反応を行うことができる。

【0025】

原料化合物である化合物 9 は、化合物 7 を文献記載の方法（J. Med. Chem., 18, 1077(1975)）によりシアナミドと反応させることにより、遊離または酸付加塩の形態で製造することができる。

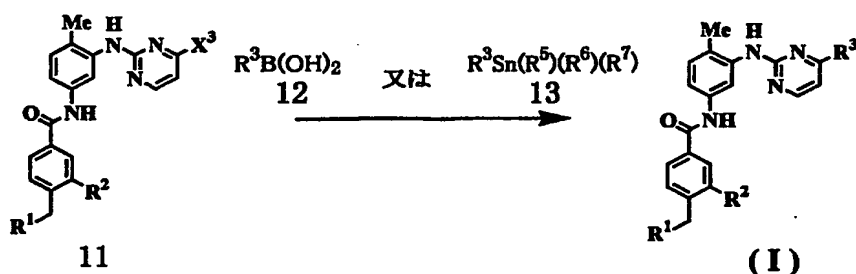
原料化合物である化合物 10 は、特開平 6-87834 号に記載の方法に準じ

て製造することができる。

【0026】

製法 4

【化 7】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同義である。 R^6 、 R^7 、 R^8 はアルキルを表し、 X^3 はハロゲンを表す。〕

本反応は化合物 11 と、有機ホウ素化合物 12 又は有機スズ化合物 13 を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20～200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド、*N*，*N*-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物 12 を用いる場合、塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

【0027】

原料化合物である化合物 11 は、例えば、化合物 7 と 4-ヒドロキシ-2-

メチルチオ) ピリミジンと反応させた後、オキシ塩化りんで処理 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 2235 (2001)) するか、又は、化合物 7 と 2, 4-ジクロロピリミジンを用いて文献 (J. Heterocyclic Chem, 37, 1457 (2000)) 記載の方法によっても製造できる。

【0028】

本発明に係る化合物は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により薬学的に許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、アミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

【0029】

本発明に係る化合物は、後記の試験例に示すように、前記の特開平 6-87834 号に具体的に開示されているピリミジン誘導体に比して、BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性が高い。また臨床において、前記の特開平 6-87834 号に記載の化合物に対する耐性細胞が出現しているが、本発明化合物は、該耐性細胞に対しても BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性を有する。このことから、本発明に係る医薬は、BCR-ABL チロシンキナーゼが関与する疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、等の予防又は治療剤として有用である。

【0030】

本発明に係る化合物を医薬として投与する場合、本発明に係る化合物は、そのまま又は医薬的に許容される無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1~99.5%、好ましくは 0.5~90% を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

【0031】

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の

助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

B C R - A B L チロシンキナーゼ阻害剤又は慢性骨髄性白血病治療剤としての用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明に係る化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1~1000mg/ヒトの範囲、好ましくは1~500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2~3回に分割して投与することもできる。

【0032】

【実施例】

以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

【0033】

参考例1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程1

3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル

3-ブロモ-4-メチル安息香酸10.00gをエタノール100mlに懸濁し、濃硫酸2.7mlを添加して22時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和（pH8）した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、目的化合物10.99gを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39(3H, t), 2.45(3H, s), 4.37(2H, q), 7.29(1H, dd), 7.87(1H, dd), 8.20(1H, d)

【0034】

工程 2

3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル

本化合物は、文献 (J. Med. Chem., 2000, 43(8), 1508-1518) 記載の方法に準じて製造した。工程 1 で得られた 3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル 10.00 g を四塩化炭素 125 ml に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド 6.83 g、過酸化ベンゾイル 80 mg を添加して、白熱灯 (1500 W) 照射下、8 時間加熱還流した。不溶物を濾去後、濾液をジクロロメタン 500 ml で希釈した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗生成物 13.02 g を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.40(3H, t), 2.45(3H, s), 4.37(2H, q), 4.60(2H, s), 7.52(1H, d), 7.96(1H, dd), 8.24(1H, d)

【0035】

工程 3

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程 2 で得られた 3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル 11.40 g を無水テトラヒドロフラン 114 ml に溶解し、炭酸水素カリウム 5.3 g を添加後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら N-メチルピペラジン 2.86 g のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を 10 分かけて滴下した。室温で 4 時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 7.53 g を黄褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39(3H, t), 2.30(3H, s), 2.48(4H, br), 2.57(4H, br), 3.63(2H, s), 4.38(2H, q), 7.57(1H, d), 7.94(1H, dd), 8.20(1H, d)

【0036】

工程 4

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 二塩酸塩

工程 3 で得られた 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル 2.00 g をメタノール 40 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリ

ウム水溶液 8.8 ml を添加して、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に水 40 ml を加え溶解させた。エーテル 40 ml で洗浄後、水層は氷冷下 1 N 塩酸にて酸性 (pH 2) とした。水を減圧留去後、残留物にトルエン 50 ml を加えて水を共沸除去する操作を 3 回繰り返し、粗生成物 2.56 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.04 (3H, s), 3.72 (8H, br), 4.66 (2H, s), 7.74 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.33 (1H, s)

【0037】

工程 5

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程 4 で得られた 3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 二塩酸塩 1.50 g を塩化チオニル 6.3 ml に懸濁し、24 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、粗生成物 1.34 g を無色結晶として得た。

融点 229 ~ 231 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.05 (3H, s), 3.83 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.76 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 8.37 (1H, s)

【0038】

参考例 2

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-ヨード-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 218 ~ 220 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.09 (3H, s), 3.86 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.77 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.66 (1H, d)

【0039】

参考例 3

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-クロロ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 245 ~ 247 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.07(3H, s), 3.84(8H, br), 4.71(2H, s), 7.79(1H, d), 8.06(1H, dd), 8.21(1H, s)

【0040】

参考例 4

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-フルオロ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 242 ~ 244 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.01(3H, s), 3.63(4H, br), 3.84(4H, br), 4.63(2H, s), 7.68(1H, t), 7.89(2H, t)

【0041】

参考例 5

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 と同様の方法で、工程 1 で 3-ブロモ-4-メチル安息香酸の代わりに 4-メチル-3-トリフルオロ安息香酸を用いて製造した。

微褐色結晶 融点 214 ~ 216 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.02(3H, s), 3.81(8H, br), 4.70(2H, s), 7.91(1H, d), 8.32(1H, d), 8.44(1H, s)

【0042】

参考例 6

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

3-(ジメチルアミノ)-1-(5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献（特許公報第 2706682 号）記載の方法に準じて製造した。5-アセチルピリミジン（Khim. Geterotsikl. Soedim., 1981, (7), 958-962）1.54 g に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 6.01 g を添加し、15 時間加熱還流した。反応液を放冷後、少量のジイソプロピルエーテルを加えて析出晶を濾取し、目的化合物 1.52 g を赤褐色結晶として得た。

融点 133 ~ 135 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.98(3H, s), 3.22(3H, s), 5.62(1H, d), 7.89(1H, d), 9.17(2H, s), 9.27(1H, s)

【0043】

工程 2

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 硝酸塩（特許公報第 2706682 号）135 g に水酸化ナトリウム 21 g の冷却水溶液 1.0 L を直接添加し、室温で 10 分攪拌した。結晶を濾過して十分に水洗し、60 °C で通風乾燥して、目的化合物 102 g を淡黄色結晶として得た。

融点 135 ~ 142 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.16(3H, s), 5.31(4H, br), 7.31(1H, d), 7.48(1H, d), 7.59(1H, dd)

【0044】

工程 3

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

工程 1 で得られた 3-(ジメチルアミノ)-1-(5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オン 1.51 g に、工程 2 で得られた 1-(2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 1.66 g を添加し、120 °C で 2 時間攪拌した。固化した反応液に 2-プロパノールを加えて結晶を濾取し、2-プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 1.95 g を淡褐色結晶として得た。

。

融点 200 ~ 203 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s), 7.53 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 8.68 (1H, d), 8.77 (1H, d), 9.33 (2H, s), 9.47 (2H, s)

【0045】

工程 4

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

本化合物は、文献（特許公報第 2706682 号）記載の方法に準じて製造した。工程 3 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン 1.95 g をメタノール 300 ml に懸濁し、10%パラジウム炭素 0.50 g を添加して、4 atm で 30 °C に加温し、18 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.60 g を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s), 3.64 (2H, br), 6.43 (1H, d), 6.99 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.14 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 8.54 (1H, dd), 9.32 (1H, s), 9.35 (2H, s)

【0046】

参考例 7

4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

3-(ジメチルアミノ)-1-(2-ピラジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献（特許公報第 2706682 号）記載の方法に準じて製造した。2-アセチルピラジン 5.00 g に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 5.37 g を添加し、19 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を酢酸エチルに溶解し、減圧濃縮した。少量のジエチルエーテルを加えて析出晶を濾取し、ジエチルエーテル及びジイソプロピルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 5.20 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.01(3H, s), 3.21(3H, s), 6.36(1H, d), 7.95(1H, d), 8.61(2H, m), 9.33(1H, s)

【0047】

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

本化合物は、文献(特許公報第2706682号)記載の方法に準じて製造した。工程1で得られた3-(ジメチルアミノ)-1-(2-ピラジニル)-2-プロペン-1-オン2.00g及び1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン硝酸塩(特許公報第2706682号)2.90gを2-プロパノール23mlに懸濁し、水酸化ナトリウム0.50gを添加して、20時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、粗結晶3.25gを得た。これをクロロホルム-メタノール(2:1)に溶解した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、目的化合物1.93gを黄土色結晶として得た。

融点 207~210℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.44(3H, s), 7.53(1H, d), 7.74(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.71(1H, d), 8.81(3H, m), 9.34(1H, s), 9.47(1H, s)

【0048】

工程 3

4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

本化合物は、文献(特許公報第2706682号)記載の方法に準じて製造した。工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン1.00gをメタノール50mlに懸濁し、10%パラジウム炭素100mgを添加して、室温、3atmで14時間、3.4atmでさらに4時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.49gを黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.27(3H, s), 3.69(2H, br), 6.43(1H, dd), 7.00(1H, s), 7.02(

^1H , d), 7.60(1H, d), 7.70(1H, d), 8.58(1H, d), 8.67(2H, m), 9.60(1H, s)

【0049】

参考例 8

3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 1

5-アセチル-2-クロロピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.84 g をトルエン 20 ml に懸濁し、トリエチルアミン 9.4 ml 及びマロン酸ジエチル 4.46 g を順次添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、6-クロロニコチノイルクロリド 4.84 g のトルエン懸濁液 10 ml を 20 分かけて滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 60 ml を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶にジメチルスルホキシド-水 (25 ml-1 ml) を添加し、150~160℃で 2 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 2.74 g を乳白色結晶として得た。

融点 101~102℃

^1H -NMR(CDCl_3) δ : 2.64(3H, d), 7.45(1H, d), 8.20(1H, dt), 8.94(1H, d)

【0050】

工程 2

1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペニン-1-オン

本化合物は、文献(特許公報第 2706682 号)記載の方法に準じて製造した。工程 1 で得られた 5-アセチル-2-クロロピリジン 2.68 g に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 2.26 g を添加し、12 時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 1.8

7 g を黄色結晶として得た。

融点 122 ~ 123 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.96(3H, s), 3.19(3H, s), 5.62(1H, d), 7.37(1H, d), 7.85(1H, d), 8.16(1H, dd), 8.85(1H, d)

【0051】

工程 3

2-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

工程 2 で得られた 1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン 1.83 g 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン 1.69 g に 2-プロパノール 18 ml を添加し、16 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.91 g を淡黄色結晶として得た。

融点 210 ~ 212 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.42(3H, s), 7.52(1H, d), 7.59(1H, d), 7.70(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.53(1H, dd), 8.64(1H, d), 8.75(1H, d), 9.15(1H, d), 9.29(1H, s)

【0052】

工程 4

3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 3 で得られた 2-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン 842 mg に濃塩酸 6 ml を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 2.78 g の濃塩酸溶液 4 ml を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 15 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10 % 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 680 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 117~118℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 3.63 (2H, br), 6.42 (1H, dd), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.54 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 9.03 (1H, d)

【0053】

参考例 9

3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 1

5-ブロモニコチノイルクロリド

5-ブロモニコチン酸 5.00 g に塩化チオニル 74 ml を添加し、6 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 4.09 g を無色結晶として得た。

融点 72~74℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.51 (1H, t), 8.96 (1H, d), 9.21 (1H, d)

【0054】

工程 2

3-アセチル-5-ブロモピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.24 g をトルエン 13 ml に懸濁し、トリエチルアミン 6.2 ml 及びマロン酸ジエチル 2.93 g を順次添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後、工程 1 で得られた 5-ブロモニコチノイルクロリド 4.08 g のトルエン懸濁液 10 ml を 15 分かけて滴下し、室温でさらに 2 時間攪拌した。1 N 塩酸 40 ml を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド-水 (17 ml-0.7 ml) を添加し、150~160℃で 2 時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で

順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭（強力白鷺MOI WY 433）0.60 gを加えて10分放置し、活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.89 gを微黄色結晶として得た。

融点 87～89.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.65(3H, s), 8.37(1H, t), 8.86(1H, d), 9.07(1H, d)

【0055】

工程3

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献（特許公報第2706682号）記載の方法に準じて製造した。3-アセチル-5-ブロモピリジン（工程2）859 mgにN, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール563 mgを添加し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物860 mgを黄色結晶として得た。

融点 131～131.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.98(3H, s), 3.21(3H, s), 5.63(1H, d), 7.87(1H, d), 8.33(1H, t), 8.73(1H, d), 8.98(1H, d)

【0056】

工程4

2-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

工程3で得られた1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン833 mg及び参考例6の工程2で得られた1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン634 mgに2-プロパノール7 mlを添加し、17時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物823 mgを淡黄色結晶として得た。

融点 206 ~ 208 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.43 (3H, s), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.66 (1H, d), 8.74 (1H, d), 8.80 (1H, d), 8.86 (1H, d), 9.31 (2H, s)

【0057】

工程 5

3-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 4 で得られた 2-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン 807 mg に濃塩酸 5 ml を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 2.36 g の濃塩酸溶液 3.5 ml を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 15 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 528 mg を黄色結晶として得た。

融点 129.5 ~ 130 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 3.64 (2H, br), 6.44 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.53 (2H, m), 8.78 (1H, s), 9.15 (1H, s)

【0058】

参考例 10

3-[4-(1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 1

4-アセチルピリダジン

マロン酸モノエチルエステル カリウム塩 3.55 g 及び塩化マグネシウム 2.21 g に N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml を添加し、60 °C で 4 時間加熱攪拌した (反応液 1)。これとは別に、4-ピリダジンカルボン酸 (J. Heter

ocyclic Chem., 1990, 27, 579-582.) 2.07 g 及び 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール 2.95 g を N, N-ジメチルホルムアミド 12 ml 中、室温で 4 時間攪拌した反応液を調製し (反応液 2)、上記で調製した反応液 1 に添加して、室温で 26 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、さらに 1 N 塩酸 50 ml を加えて中和した。水層を分離し、水層はジエチルエーテルでさらに 4 回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド-水 (5 ml - 0.4 ml) を添加し、150~160℃で 2 時間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 429 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 66.5~67.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.70(3H, s), 7.87(1H, dd), 9.49(1H, dd), 9.62(1H, t)

【0059】

工程 2

3-(ジメチルアミノ)-1-(4-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献 (特許公報第 2706682 号) 記載の方法に準じて製造した。工程 1 で得られた 4-アセチルピリダジン 410 mg に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 440 mg を添加し、1 時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 341 mg を橙色結晶として得た。

融点 136~138℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.01(3H, s), 3.24(3H, s), 5.66(1H, d), 7.85(1H, dd), 7.92(1H, d), 9.32(1H, dd), 9.55(1H, t)

【0060】

工程 3

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(4-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

工程 2 で得られた 3- (ジメチルアミノ) -1- (4-ピリダジニル) -2-プロペン-1-オン 327 mg 及び参考例 6 の工程 2 で得られた 1- (2-メチル-5-ニトロフェニル) グアニジン 359 mg に 2-プロパノール 4 ml を添加し、22 時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、2-プロパノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 437 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 243 ~ 245 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s), 7.53 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.29 (1H, dd), 8.73 (2H, m), 9.44 (2H, m), 9.88 (1H, s)

【0061】

工程 4

3- [4- (1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルアニリン

工程 3 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2- [4- (4-ピリダジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] ベンゼン 413 mg に濃塩酸 3 ml を添加し、55 °C で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 1.51 g の濃塩酸溶液 2 ml を添加した。徐々に 100 °C まで昇温し、100 °C でさらに 25 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10 % 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 38 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.24 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.37 (1H, dd), 6.58 (1H, dd), 6.73 (1H, t), 6.79 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.27 (1H, d)

【0062】

参考例 11

4-メチル-3- [4- (3-ピリダジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] アニリン

工程 1

3-(ジメチルアミノ)-1-(3-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン

本化合物は、文献(特許公報第2706682号)記載の方法に準じて製造した。3-アセチルピリダジン (Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1989, 39(2), 1196-1201) 762mgにN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 818mgを添加し、1.5時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物945mgを黄褐色結晶として得た。

融点102~105℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.04(3H, s), 3.22(3H, s), 6.69(1H, d), 7.61(1H, dd), 7.99(1H, d), 8.27(1H, dd), 9.24(1H, dd)

【0063】

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

工程1で得られた3-(ジメチルアミノ)-1-(3-ピリダジニル)-2-プロペン-1-オン800mg及び参考例6の工程2で得られた1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン876mgを120℃で3時間加熱攪拌した。固化した反応液に2-プロパノールを加えて結晶化し、2-プロパノール及びジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物1.21gを茶褐色結晶として得た。

融点275~277℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD}) \delta$: 2.45(3H, s), 7.56(1H, br), 8.18(3H, br), 8.57(1H, br), 8.75(2H, br), 9.18(1H, br), 9.79(1H, br)

【0064】

工程 3

4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリダジニル)

ピリミジン-2-イルアミノ] ベンゼン 754 mg をメタノール 40 ml に懸濁し、亜ジチオン酸ナトリウム 4.21 g 及び炭酸水素ナトリウム 3.05 g を添加して、5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に水とクロロホルムを加えて水層を分離し、水層はクロロホルムでさらに 3 回抽出した。有機層を合わせて水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 247 mg を黄色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.26(3H, s), 3.65(2H, br), 6.44(1H, dd), 6.95(1H, br), 7.02(1H, d), 7.54(1H, d), 7.63(1H, dd), 8.02(1H, d), 8.50(1H, dd), 8.62(1H, d), 9.27(1H, dd)

【0065】

実施例 1

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (特許公報第 2706682 号) 0.74 g を無水ピリジン 27 ml に溶解し、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 1) 920 mg を添加して、室温で 14 時間攪拌した。反応液に氷水と飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 1.48 g を得た。クロロホルム-ジエチルエーテル (1:1) で洗浄し、目的化合物 1.05 g を無色粉末として得た。

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{BrN}_7\text{O} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) C:59.17 H: 5.44 N:16.65

実測値 (%) C:59.16 H: 5.21 N:16.64

【0066】

実施例 2

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、反応は室温で24時間行い、クロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)に代えてメタノールで洗浄した。

元素分析値 (C₂₉H₃₀N₇Oとして)

計算値(%) C:56.23 H: 4.88 N:15.83

実測値(%) C:56.13 H: 4.94 N:15.80

【0067】

実施例3

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例3)を用いて製造した。ただし、反応は室温で24時間行った。

元素分析値 (C₂₉H₃₀ClN₇O・0.6H₂Oとして)

計算値(%) C:64.64 H: 5.84 N:18.20

実測値(%) C:64.62 H: 5.60 N:18.23

【0068】

実施例4

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラ

ジーン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例4)を用いて製造した。ただし、反応は室温で22時間行った。

元素分析値 ($C_{29}H_{30}FN_7O \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値(%) C:67.37 H: 5.97 N:18.96

実測値(%) C:67.36 H: 5.96 N:18.93

【0069】

実施例5

4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5)を用いて製造した。ただし、反応は室温で22時間行った。

元素分析値 ($C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値(%) C:63.55 H: 5.44 N:17.29

実測値(%) C:63.43 H: 5.37 N:17.29

【0070】

実施例6

4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例1と同様の方法で、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5)を用い、4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ] アニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(5

ーピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] アニリン (参考例 6) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 20 時間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、ジエチルエーテルで洗浄した。

元素分析値 ($C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 (%) C:61.52 H: 5.23 N:19.79

実測値 (%) C:61.37 H: 5.24 N:19.81

【0071】

実施例 7

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 1 と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-ピリジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリンの代わりに 4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 7) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 18 時間行った。

元素分析値 ($C_{28}H_{29}BrN_8O$ として)

計算値 (%) C:58.64 H: 5.10 N:19.54

実測値 (%) C:58.41 H: 5.11 N:19.24

【0072】

実施例 8

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン (参考例 8) 629 mg をアセトニトリル 7 ml に懸濁し、4-ジメチルアミノピリジン 24 mg 及び N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン 1.15 ml を順次添加した。氷冷攪拌下、3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 1) 979 mg を 5 回に分けて添加し、氷浴をはずして室温で 1 時間攪拌した。反応

液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗粉末を酢酸エチル及びジエチルエーテルで順次洗浄して濾取し、目的化合物 939 mg を淡黄色粉末として得た。

元素分析値 (C₂₉H₂₉BrClN₇Oとして)

計算値 (%) C:57.39 H: 4.82 N:16.15

実測値 (%) C:57.07 H: 4.75 N:16.09

【0073】

実施例 9

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 9)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、酢酸エチル-ジエチルエーテルで洗浄した。

元素分析値 (C₂₉H₂₉Br₂N₇O · 0.3H₂Oとして)

計算値 (%) C:53.03 H: 4.54 N:14.93

実測値 (%) C:53.07 H: 4.53 N:14.70

【0074】

実施例 10

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル]ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリンの代わりに3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メ

チルアニリン（参考例 9）を用い、3-ブロモ-4-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）ベンゾイルクロリド 二塩酸塩の代わりに4-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩（参考例 5）を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた油状物は、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルを加えて粉末化した。

元素分析値 ($C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot 0.7H_2O$ として)

計算値 (%) C:55.17 H: 4.69 N:15.01

実測値 (%) C:55.16 H: 4.57 N:14.94

【0075】

実施例 11

3-ブロモ-4-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-N-〔3-〔4-（1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル）ピリミジン-2-イルアミノ〕-4-メチルフェニル〕ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-〔4-（6-クロロピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イルアミノ〕-4-メチルアニリンの代わりに3-〔4-（1,2-ジヒドロピリダジン-4-イル）ピリミジン-2-イルアミノ〕-4-メチルアニリン（参考例 10）を用いて製造した。ただし、抽出は酢酸エチルを用いて行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた残留物は、ジイソプロピルエーテルにて洗浄した。

元素分析値 ($C_{28}H_{31}BrN_8O \cdot 0.8 \{ (CH_3)_2CH \}_2O$ として)

計算値 (%) C:59.94 H: 6.47 N:17.05

実測値 (%) C:59.51 H: 6.30 N:16.80

【0076】

実施例 12

3-ブロモ-4-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）-N-〔4-メチル-3-〔4-（3-ピリダジニル）ピリミジン-2-イルアミノ〕フェニル〕ベンズアミド

本化合物は、実施例 8 と同様の方法で、3-〔4-（6-クロロピリジン-3

ーイル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルアニリンの代わりに4-メチル-3-[4-(3-ピリダジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] アニリン (参考例11) を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗粉末は、酢酸エチル-クロロホルムで洗浄した。

元素分析値 ($C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 0.1H_2O$ として)

計算値 (%) C:58.28 H: 5.13 N:19.42

実測値 (%) C:58.24 H: 5.00 N:19.48

【0077】

実施例13

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル] ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] アニリン (参考例6) 150mgをN,N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解し、3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) 安息香酸 二塩酸塩 (参考例1) 255mg及びトリエチルアミン109mgを順次添加した。懸濁液を室温攪拌しながら、シアノホスホン酸ジエチル106mg及びトリエチルアミン55mgを順次添加し、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物240mgを得た。これをクロロホルム-メタノールに溶解し、2-プロパノールを加えて減圧濃縮した。析出した粉末を濾取し、2-プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物147mgを微黄色粉末として得た。

元素分析値 ($C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot 0.1H_2O$ として)

計算値 (%) C:58.46 H: 5.12 N:19.48

実測値 (%) C:58.21 H: 5.02 N:19.30

【0078】

試験例1

細胞増殖抑制作用

10% (v/v) 牛胎児血清 (FCS) (Sigma社製) を含むRPMI-1640培地 (Sigma社製) (RPMI-1640/FCS) にて継代を行い、対数増殖期にあるK562細胞 (American Type Culture Collection社製) をRPMI-1640/FCS培地 にて5,000 cells/wellとなるように、またU937細胞 (American Type Culture Collection社製) を4,000 cells/wellとなるように96 穴プレート (costar社製) に100 μ lずつ播種し、CO₂ インキュベーター内で一晚培養した。被験薬物を添加濃度の1000倍濃度にジメチルスルホキシド (DMSO) (nacalai tesque社製) にて調製しRPMI-1640/FCS培地 にて500倍希釈後、100 μ lずつ添加しCO₂インキュベーター内で培養した。72時間後、生細胞数の測定試薬であるCell counting Kit-8 (5 mmol/l WST-8、0.2 mmol/l 1-Methoxy PMS、150 mmol/l NaCl) (Dojindo社製) を20 μ lずつ添加した。CO₂インキュベーター内で3時間呈色反応後、WST-8が細胞内脱水素酵素により還元され生成するホルマザンの450 nmにおける吸光度をマルチラベルカウンタ ARVOsx (Wallac社製) にて測定した。

【0079】

0.1%のDMSOを含むRPMI-1640/FCS培地にて、72時間 CO₂インキュベーター内で培養後の細胞が播種してある部位の吸光度を細胞増殖抑制作用の0%とし、細胞が播種していない部位の吸光度を100%として、 \log (阻害率 / (100 - 阻害率)) に換算して \log conc値とプロットしてIC₅₀値を算出した。その結果を表1に示す。

【0080】

なお、対照薬物としては、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 イルメチル) - N - [4 - メチル - 3 - [4 - (3 - ピリジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル] ベンズアミド (特許公報第2706682号) を用いた。

【表 1】

被験薬物	K562 細胞 (IC ₅₀ 値)	U937 細胞 (IC ₅₀ 値)	比 (U937 細胞 /K562 細胞)
実施例 1	0.0022	4.80	2181.8
実施例 7	0.0054	6.51	1205.6
実施例 2	0.0023	3.34	1452.2
実施例 3	0.0046	5.01	1089.1
実施例 1 3	0.0012	6.20	5166.7
実施例 4	0.033	12.40	375.8
実施例 5	0.0008	3.99	4987.5
実施例 9	0.0017	1.86	1094.1
実施例 6	0.0005	5.39	10780.0
実施例 1 0	0.0014	3.27	2335.7
対照薬物	0.13	17.8	136.9

【0081】

上記表 1 に示す結果より、本発明に係る化合物が優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有することは明白である。なお、試験例 1 で用いた K562 細胞は、急性転化を起こした末期の慢性骨髄性白血病患者の胸水から採取した B C R - A B L 陽性細胞であり、U937 細胞は細網肉腫の患者の胸水から採取した悪性の B C R - A B L 陰性細胞である。

両細胞に対する細胞増殖抑制比率 (U937 細胞/K562 細胞) を見ても、対照薬物に比べ、安全性の高い薬物であることは明白である。

【0082】

製剤例 1

錠剤 (内服錠)

処方 1 錠 80mg 中

実施例 1 の化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

製剤例 2

錠剤（内服錠）

処方 1 錠80mg 中

実施例 2 の化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

【 0 0 8 3 】

【発明の効果】

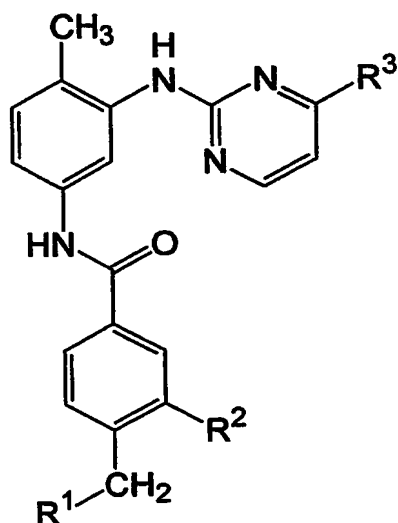
以上に示したように、本発明化合物は、優れたBCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有する化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤、慢性骨髄性白血病治療剤、急性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、次の一般式 (1)

【化 8】



(I)

(A: R¹は、飽和環状アミノ基等を表し、R²は、ハロゲン、ハロアルキル等
を表し、R³は、3-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、1, 2-
ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-
ピリミジニル、又は2-ピラジニル等を表す) で表されるアミド誘導体又はそ
の薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物で構成される

。

本発明化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤として有用である。

特願 2002-189269

出願人履歴情報

識別番号

[000004156]

1. 変更年月日

1990年 8月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番地

氏 名

日本新薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.